



Title	温熱療法の家兎VX2腫瘍内血流動態に与える影響について-超音波カラードップラ法ならびにMR imagingによる検討-
Author(s)	有田, 剛
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1994, 54(1), p. 20-31
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17421
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

温熱療法の家兎 VX₂ 腫瘍内血流動態に与える影響について —超音波カラードップラ法ならびに MR imaging による検討—

有 田 剛

山口大学医学部放射線医学教室 (主任: 中西 敬教授)

Effect of Hyperthermia on Blood Flow in VX₂ Tumor Transplanted in Rabbit: Evaluation with Color Doppler Flow Imaging and Dynamic MR imaging

Takeshi Arita

Effect of hyperthermia on blood flow was evaluated using VX₂ rabbit carcinoma in both legs. Microwave energy at 2450 MHz was used to heat tumors for 40 minutes. An outer canula of 18 G Erasta was implanted in the depth of 2 cm in tumor to measure the temperature and to maintain at 43.0°C~44.0°C. The blood flow in tumors was evaluated by color doppler flow imaging and dynamic MRI. Disturbance of blood flow in the depth of surface 0 cm to 2 cm in tumors was showed at 10 minutes starting 43.0°C heating and at almost all sites disappearance of blood flow was showed at 40 minutes using color doppler flow imaging. But the blood flow beyond the depth of 2 cm was not so disturbed at 40 minutes, relatively. After hyperthermia T 1 WI and T 2 WI in heated tumor were no difference comparing with those in control tumor, but heated tumor showed no enhancement using dynamic MRI with TURBO-FLASH technique and post-enhanced T 1 WI.

Histologically, there was extensive tumor necrosis and thrombus formation in heated tumor after 3 days and 1 week. Therefore color doppler flow imaging and dynamic MRI were considered to be useful for evaluation of blood flow in tumor after and during hyperthermia.

はじめに

生体内悪性組織の温熱感受性は正常組織に比し高いことが報告され¹⁾, 温熱療法が悪性腫瘍に対する治療法として行われている. さらに腫瘍血管の温熱感受性が正常組織内の血管に比し高いことが報告されるようになり²⁾, 温熱療法における殺腫瘍細胞効果の上からも腫瘍内血流動態を評価検討することが重要となっている. すなわち, 温熱療法に際し, 腫瘍内血流動態を評価検討することは治療効果判定, さらに他の治療法との併用時期を決定する上からも重要と考えられる³⁾. しかし, 臨床的に汎用されている画像診断法を用いて温熱療法時の腫瘍内血流動態を評価した文献は少ない^{3),4)}. そこで今回われわれは, 家兎 VX₂ 腫瘍に対して温熱療法を行い, 治療前後の腫瘍内血流動態を MRI とくに TURBO-FLASH 法による dynamic MRI を用いて検討するとともに, 超音波カラードップラ法を用いて加温中の腫瘍内血流動態の変化を評価し, 若干の知見を得たので報告する.

対象および方法

実験には体重 2.5 kg~3.0 kg の日本白色雄性家兎 7 羽を用いた. VX₂ 腫瘍は当教室にて継代

Research Code No.: 208.3, 209.2, 508.2

Key words: Hyperthermia, Color doppler flow imaging, Dynamic MR imaging

Received Jul. 16, 1993; revision accepted Sep. 27, 1993

Department of Radiology, Yamaguchi University School of Medicine (Director: Prof. Takashi Nakanishi)

移植しているもので、約 5×10^7 個の細胞を両下腿筋肉内に経皮的に移植した⁵⁾。10日～14日後には腫瘍径は、長径4.0～5.0 cm、短径3.5～4.5 cm、深さ2.0～3.5 cmとなっており、超音波カラードップラ法を用いて腫瘍内血流が描出可能であることを確認のうえ実験を行った。実験はすべて5倍希釈のpentobarbital sodiumを静脈内に投与し、全身麻酔を施した後に施行した⁵⁾。加温装置は、アロカ社製HMS-015 (2450 MHz、マイクロ波)にてアプリケーションには同社製の表面密着型(直径4 cm)のものを使用した。加温はすべて、両下腿に移植した腫瘍のうち、より腫瘍内血流が検出しやすく経時的観察の容易なものを選び、対側を加温側の対照とした。温度測定にはdigital thermometer (MODEL, TM-54 H, Inter NOVA CORP.)を用いた。

腫瘍内には、加温側ならびに対照側のいずれにおいても腫瘍表面より2 cmの深さの部位に18 G エラスト針を刺入し、その中に熱電対を腫瘍中央部まで挿入して温度測定を行った。すなわち、腫瘍中心部、深さ2 cm (以下腫瘍深部2 cm)の部位にて経時的に温度測定を行い、同部位の温度が43.0℃以上に常時保てるように出力ワット数を適宜調整した。さらに、加温開始後10分以内に腫瘍深部2 cmの部位が43.0℃以上になるように適宜出力ワット数を調整した。使用した超音波カラードップラ装置は東芝SSA-260 Aにて、使用探触子は7.5 MHzのものを使用した。高速フーリエ変換分析を行うためのパルスドップラ法のサンプリングポイントの距離方向幅を1 mmとした。角度補正は適宜行い、5回の計測の平均値をもってその部位の血流速度とした。なお、超音波カラードップラ法による血流測定に際し、同時加温は手技上、不可能であり血流測定時には加温を一時中止した。このため腫瘍内温度はいったん下降するが、再度の加温によりできるだけ早期に腫瘍内温度が43.0℃以上になるように出力ワット数を調整した。腫瘍内血流測定部位は経時的測定に耐えるように、できるだけ繰り返し検出可能な血流走行部位(複雑な走行ではなく検者が同定しやすい走行、二股走、十字走など)を選び、可能な限

り同一部位での計測を行った。

腫瘍表面より腫瘍深部1 cmまでをA zone, 1 cmを越え腫瘍深部2 cmまでをB zone, 2 cmを越える部位をC zoneとしてそのおのおの領域内における血流動態を、加温前、加温後10分、20分、40分に観察計測した。計測部位は1腫瘍につき最低A zoneにて1カ所、B zoneにて2カ所、C zoneにて1カ所の計4カ所とし、時間的制約ならびに描出の容易さが許せば追加した。計測部位はA zone 9カ所、B zone 15カ所、C zone 7カ所であった。加温後の時間については腫瘍深部2 cmの部位の温度が43.0℃以上に達しさらに保持されている延べ時間とした。つぎに、パルスドップラ法により検出された血流速度について評価した。加温前の血流速度を100%として、血流速度減少率が50%以上だが消失していないものを血流障害ありとしてFigure上50%の部位に表示した。血流速度減少率が50%未満のものをほぼ不変と判断してFigure上100%の部位に表示した。さらに、超音波カラードップラ法にては検出できなくなったものを一応血流の消失と判断してFigure上0%の部位に表示した。概念的には固形癌の化学療法時の効果判定の考え方を応用したものである。MRI撮像にて使用した機種は1.5 T超伝導装置(Magnetom, Siemens社製)で、受信コイルには膝用コイルを用いた。T1強調像は400/15/2 (TR/TE/excitations)、T2強調像は2000/90/1とし、スライス厚6 mm、FOV 250 mm、マトリックス160×250とした。TURBO-FLASHはTR 7 msec、TE 3 msec、TI 300 msec、FLIP角8度、スライス厚10 mm、FOV 250 mm、マトリックス128×128に設定した。Gd-DTPAを0.2 mmol/kgにて耳静脈より急速静注し、その後より同一スライス面を約35秒間、30スライス撮像した。上記撮像を加温直前、直後に行うと、直前のGd-DTPA投与後あまり時を経ずして再度の撮像を行うことになり、Gd-DTPAのMRIに与える影響が懸念される。このため、加温前Control状態のMRIの撮像は実験日前日とした。そして、加温終了後、1時間後にMRIによる撮像を行った。以上、

上記の方法にて超音波カラードップラ法ならびに MRI 撮像を行った。加温終了3時間後に家兎7羽のうち2羽を屠殺し、2羽を3日後に屠殺し、さらに3羽を7日後に屠殺し腫瘍部を中心とした組織を剔出し HE 染色による組織学的検討を行った。

結 果

(1) 腫瘍内温度分布

腫瘍の深部径(腫瘍表面からの深さ方向への腫瘍径)は、超音波上 23.0 mm~36.6 mm (28.2±4.6 mm, mean±SD) であった。そこで、腫瘍深部径が 3 cm を超える VX₂ 腫瘍を用いて、腫瘍中央部下腿皮膚表面、腫瘍深部 1 cm, 2 cm, 3 cm のおのこのの部位に熱電対を置き、各部位における加温中の経時的温度測定を行いその 1 例を表示した (Fig. 1)。ただし、加温中は腫瘍内血流の測定は行わず、腫瘍内における温度分布のみを観測したものである。加温後 10 分以内に腫瘍深部 2 cm の部位の温度が 43.0°C 以上になるように出力ワット数を 40 watt にて開始し、適宜増減

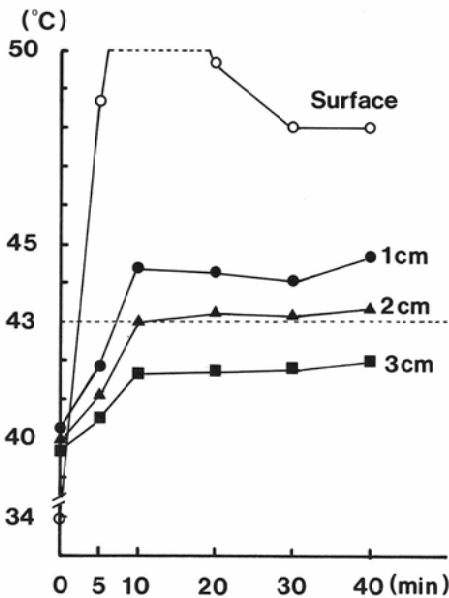


Fig. 1 Time-temperature profiles in VX₂ tumor: Temperature is measured by thermocouple probe on tumor surface, in the depth of 1 cm, 2 cm and 3 cm in VX₂ tumor.

した。その結果、温度分布が安定した時期において腫瘍深部 2 cm の部位を 43.0°C 以上に保った場合、腫瘍深部 1 cm の部位では 44.0°C を越え、腫瘍深部 3 cm の部位では 42.0°C 前後となることが示された (加温後 40 分, 表面, 腫瘍深部 1 cm, 2 cm, 3 cm, おのおの 48.0°C, 44.7°C, 43.3°C, 42.0°C) (Fig. 1)。また、非加温側 VX₂ 腫瘍内の温度 (腫瘍深部 2 cm) の上昇は、0.6°C~0.8°C (平均 0.71°C) であった。

(2) 超音波カラードップラ法による腫瘍内血流速度の経時的変化

a) A zone についての検討

A zone (腫瘍表面から腫瘍深部 1 cm まで) 内において観察計測した血流部位は延べ 9 カ所であり、加温前の平均血流速度は 8.3±4.4 cm/s (mean±SD) である (Fig. 2)。加温前に認められた 9 カ所の血流のうち 8 カ所の血流は加温 10 分後には超音波カラードップラ法上検出できなくなった。また、残りの 1 カ所も加温 20 分後には検出できなくなった (Fig. 3, Fig. 4 (A), (B))

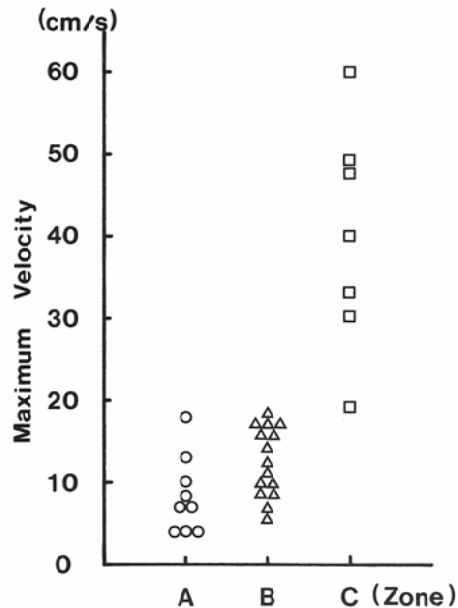


Fig. 2 Maximum velocity in each sites of tumor vessels is measured at A zone (depth of tumor surface to 1 cm), B zone (depth of 1 cm to 2 cm) and C zone (depth beyond 2 cm) in VX₂ tumor using color doppler flow imaging, respectively.

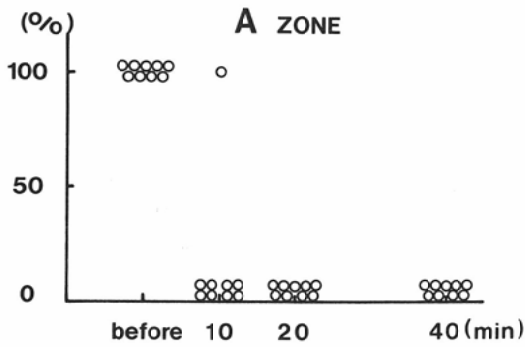


Fig. 3 Blood flow in A zone disappears at 10 minutes starting 43.0°C heating at 8 sites in 9 sites.

b) B zone についての検討

B zone (腫瘍深部 1 cm を越え腫瘍深部 2 cm 以内) において観察計測した血流部位は延べ 15 カ所である。加温前の平均血流速度は 12.5 ± 4.0 cm/s (mean \pm SD) である (Fig. 2)。加温 10 分後には観察計測した 1/3 の部位にあたる 5 カ所で血流が検出できなくなった。また、1/3 にあたる 5 カ所で 50% 以上の血流速度の減少が観測された。さらに、加温 40 分後には 13 カ所 (87%) の部位において血流が検出できなくなったが、2 カ所 (13%) の部位においては依然血流が存在した

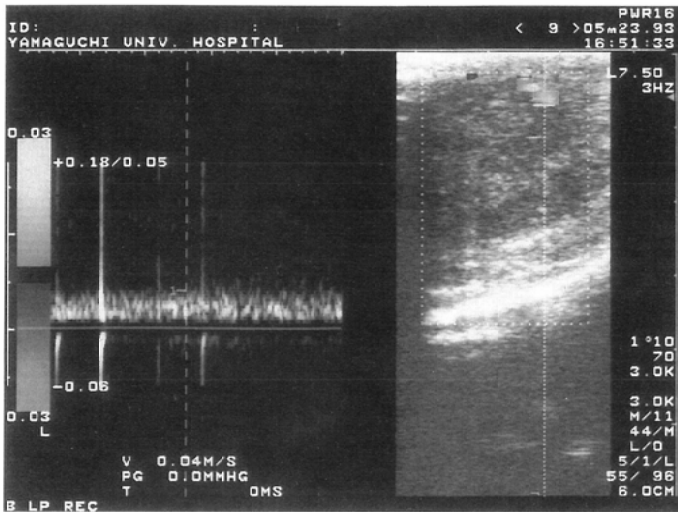
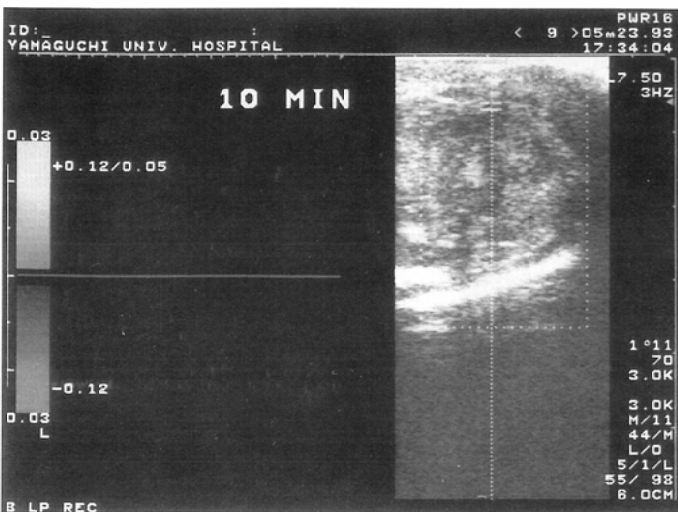


Fig. 4

(A) A blood flow pattern in A zone in VX₂ tumor before hyperthermia using color doppler flow imaging.



(B) Blood flow disappears at 10 minutes starting 43.0°C heating.

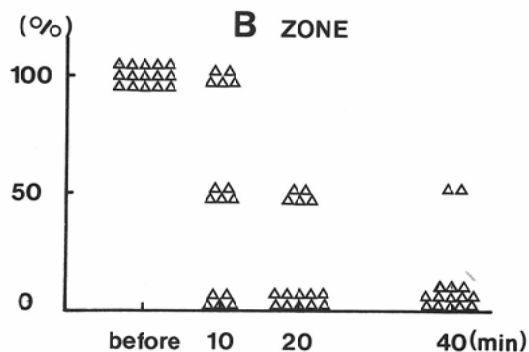


Fig. 5 Blood flow in B zone disappears at 10 minutes starting 43.0°C heating at 5 sites in 15 sites and at 40 minutes at 13 sites in 15 sites.

(Fig. 5, Fig. 6 (A), (B)).

c) C zone についての検討

C zone (腫瘍深部 2 cm を越える領域) において観察計測した血流部位は 7 カ所である. 加温前の平均血流速度は 39.9 ± 12.7 cm/s (mean \pm SD) である (Fig. 2). 加温 10 分後には, 血流速度は全部位においてほぼ不変であり, 20 分後に 3 カ所 (43%) において血流速度の 50% 以上の減少を認めた. 加温 40 分後には, 1 カ所 (14%) において血流が検出できなくなったが, 残りの 6 カ所 (86%) においては依然血流が存在した (Fig. 7, Fig. 8 (A), (B)).

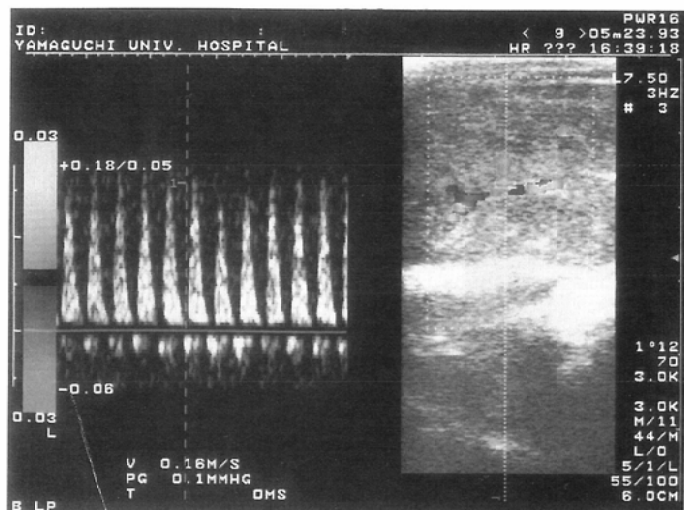
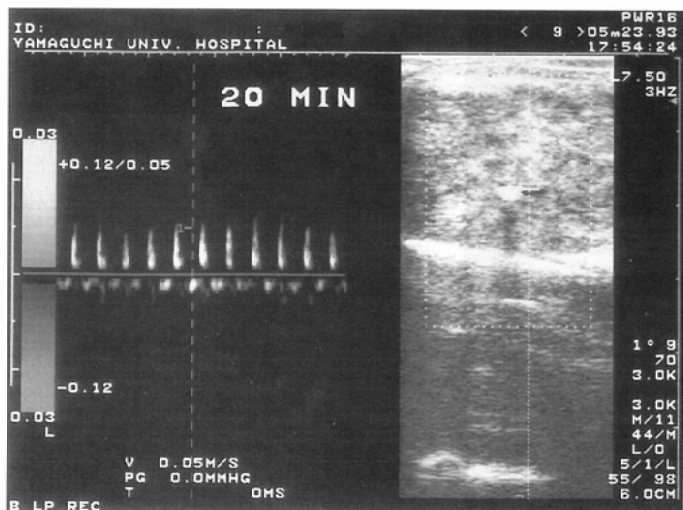


Fig. 6

(A) A blood flow pattern in B zone of VX₂ tumor before hyperthermia using color doppler flow imaging.



(B) Blood flow (from 16 cm/s to 5 cm/s in maximum velocity, over 50% decreased) is disturbed at 20 minutes starting 43.0°C heating.

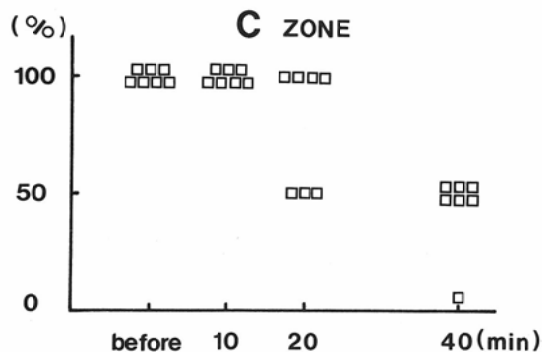


Fig. 7 Blood flow (below 50% decreased) is not changed at 10 minutes at all sites in C zone and at that (over 50% decreased in maximum velocity) is disturbed at 40 minutes starting 43.0°C heating at 6 sites in 7 sites.

(3) MRI とくに TURBO-FLASH 法による検討

加温前の両下腿の VX₂ 腫瘍間において、T1 強調像、T2 強調像、TURBO-FLASH 法による dynamic MRI、造影後 T1 強調像のいずれにも特に差異は認められなかった (Fig. 9 (A), (B), (C), (D), (E)). 加温終了1時間後における検討では、全例 T1 強調像、T2 強調像において特に差異は認められなかったが、TURBO-FLASH 法による dynamic MRI、造影後 T1 強調像のい

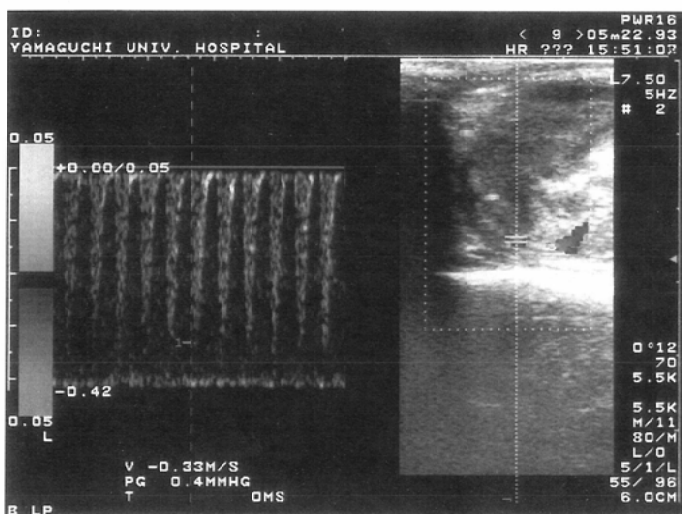
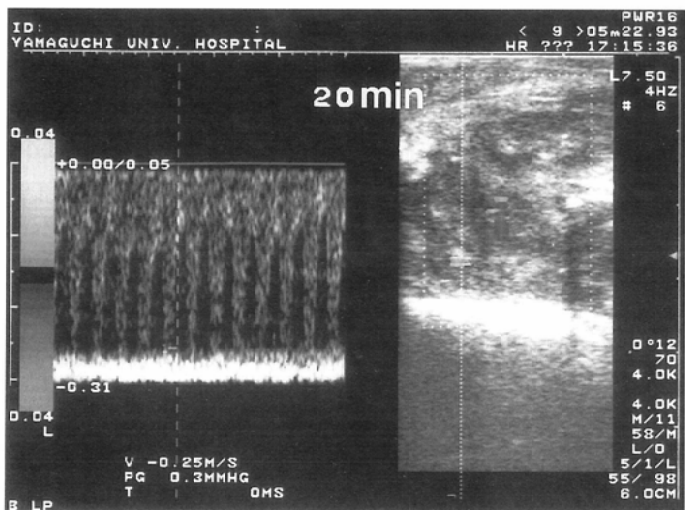


Fig. 8

(A) A blood flow pattern in C zone in VX₂ tumor before hyperthermia using color doppler flow imaging.



(B) Blood flow (from 33 cm/s to 25 cm/s in maximum velocity, below 50% decreased) is not changed at 20 minutes starting 43.0°C heating.

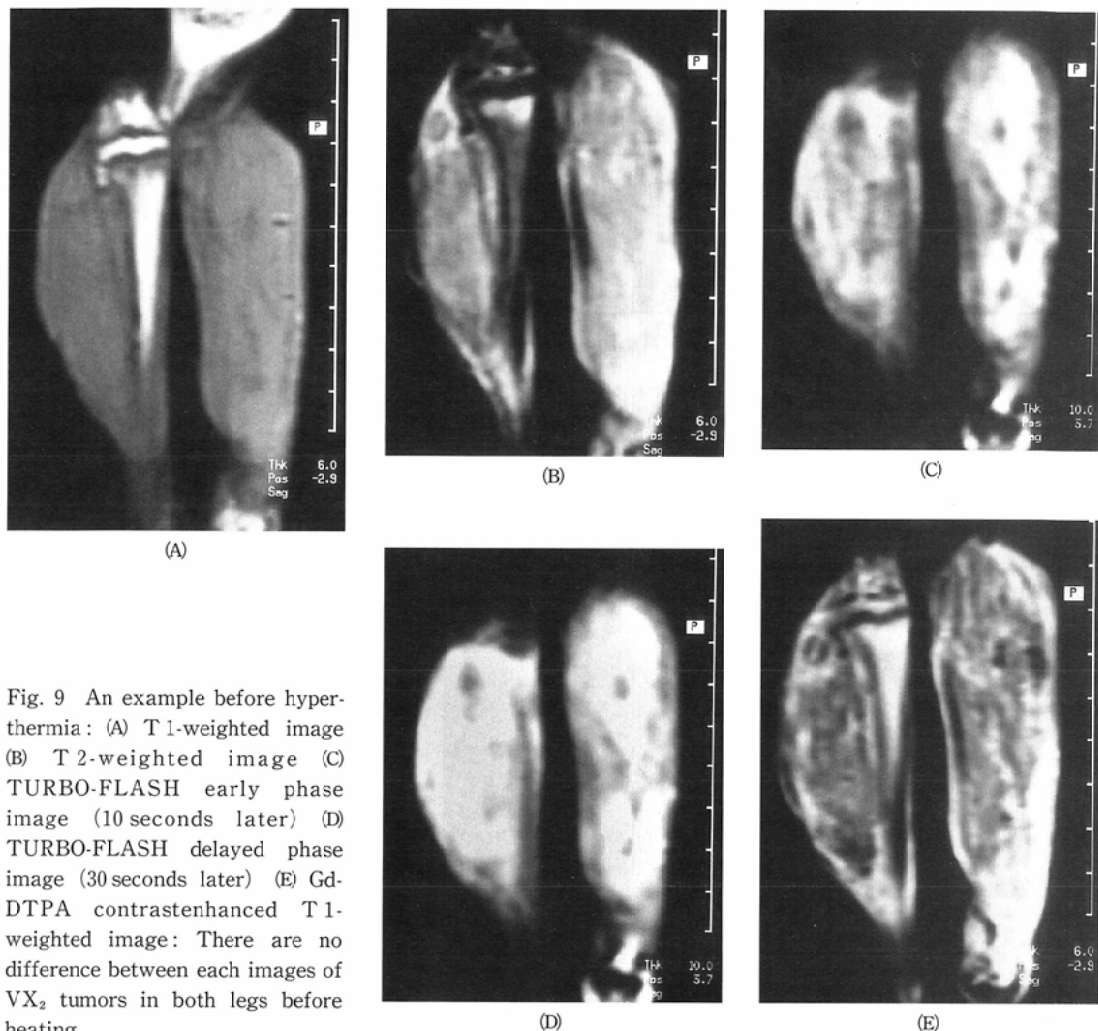


Fig. 9 An example before hyperthermia: (A) T1-weighted image (B) T2-weighted image (C) TURBO-FLASH early phase image (10 seconds later) (D) TURBO-FLASH delayed phase image (30 seconds later) (E) Gd-DTPA contrastenhanced T1-weighted image: There are no difference between each images of VX₂ tumors in both legs before heating.

れにおいても加温側の VX₂ 腫瘍に明らかな非造影部位が存在した (Fig. 10 (A), (B), (C), (D), (E)).

(4) 病理組織学的検討

対照の非加温側 VX₂ 腫瘍はクロマチンに富んだ腫瘍細胞で満たされていた (Fig. 11). 加温側 VX₂ 腫瘍において加温3時間後の組織像は著明な vascular stasis が認められ、腫瘍細胞の変性壊死を認めたが、viable な腫瘍細胞巣も散在していた (Fig. 12). 3日後の組織像では腫瘍細胞の壊死は広範囲となり、さらに腫瘍内の微細血管内には血栓形成が認められた (Fig. 13). 7日後の組織像は基本的には3日後の組織像とほぼ同様であり、腫瘍細胞の広範な凝固壊死と血栓形成が

認められた (Fig. 14).

考 察

Hyperthermia において加温自体の腫瘍細胞に与える影響とともに、腫瘍細胞をとりまく内部環境、すなわち腫瘍血管自体の加温による損傷が重要であることが報告されている^{2),3),6)}. 腫瘍内血管の特徴として 1) arteriovenous shunt 2) thin-walled and easily compressed vessel 3) wide intercapillary distance 4) heterogenous blood flow with consequent foci of relative hypoxia and acidosis 5) increased permeability compared to normal tissue 6) lack of perivas-

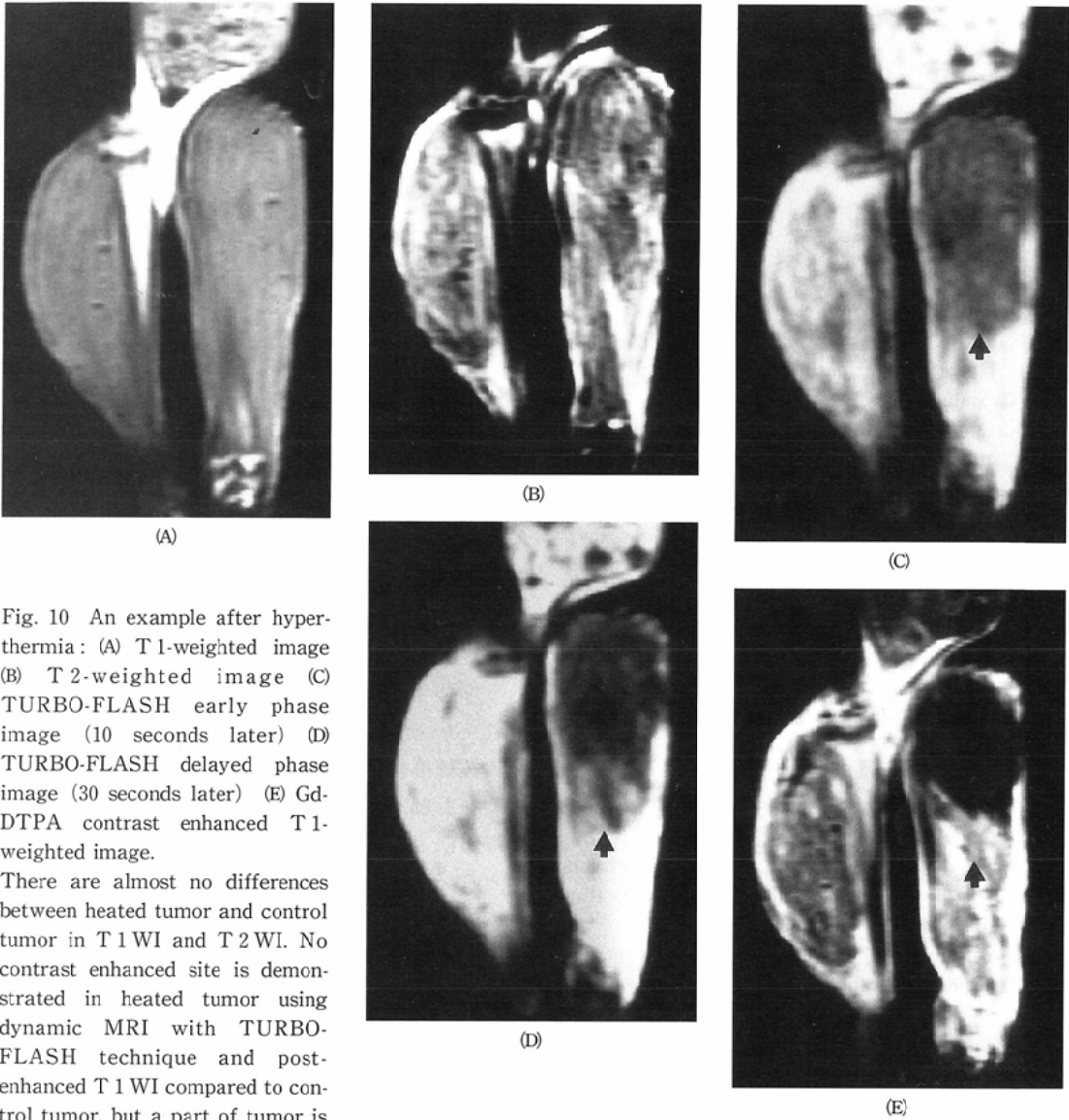


Fig. 10 An example after hyperthermia: (A) T1-weighted image (B) T2-weighted image (C) TURBO-FLASH early phase image (10 seconds later) (D) TURBO-FLASH delayed phase image (30 seconds later) (E) Gd-DTPA contrast enhanced T1-weighted image.

There are almost no differences between heated tumor and control tumor in T1WI and T2WI. No contrast enhanced site is demonstrated in heated tumor using dynamic MRI with TURBO-FLASH technique and post-enhanced T1WI compared to control tumor, but a part of tumor is gradually enhanced (arrows).

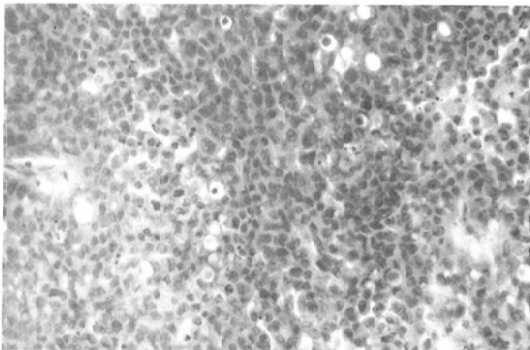


Fig. 11 Control VX₂ tumor cells with rich chromatin (H.E. stain ×200)

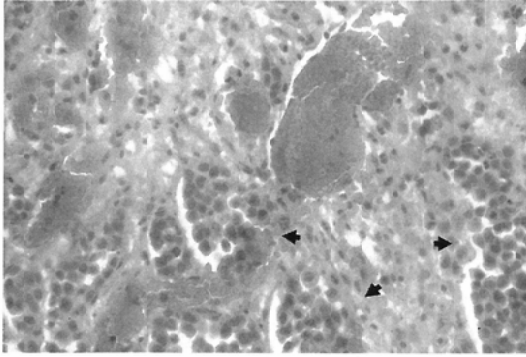


Fig. 12 Histologic sections 3 hours after 43.0°C heating (H.E. stain ×200)
Vascular stasis and degenerated tumor cells are demonstrated, but there are some areas of viable cells (arrows).

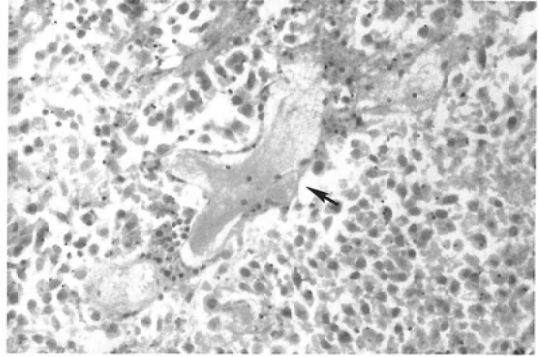


Fig. 14 Histologic sections 7 days after 43.0°C heating (H.E. stain ×200)
Wide spread necrosis of tumor and thrombus formation (arrow) are demonstrated.

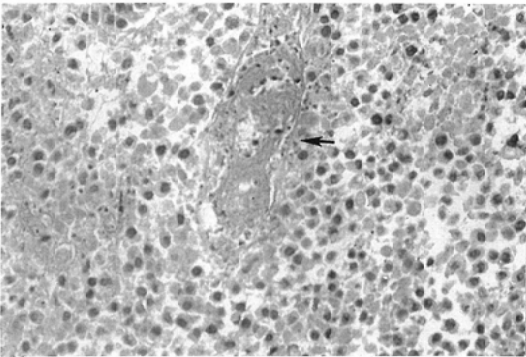


Fig. 13 Histologic sections 3 days after 43.0°C heating (H.E. stain ×200)
Extensive necrosis of tumor and thrombus formation (arrow) are demonstrated.

cular smooth muscle with minimal vasomotor control mechanismが報告され⁷⁾, これらのことが温熱感受性を高める原因として示唆されている²⁾. さらに, Songらは腫瘍内の毛細血管の特徴として 1) single-layered endothelial cells without an external coat of elastic basement membrane 2) lined in part by tumor cells between the gaps of endothelial cells 3) presence of abundant sinusoidal openingsなどの所見をとりあげ, 加温に対して腫瘍血管が脆弱な原因としている⁶⁾. 加温によりこのような腫瘍血管は容易に出血を起こし, このため毛細血管の圧が低下し, 血流のうっ滞などの血流障害が引き起こ

され血管の閉塞をきたすと報告している⁶⁾. このような循環不全が腫瘍の内部環境を変化させ, acidosis, hypoxia, hyponutritionの状況を作りあげ, Hyperthermiaによる殺細胞効果をいっそう増強させ, さらには回復障害をきたすと考えられている⁶⁾. 以上のごとく, Hyperthermiaによる殺腫瘍細胞効果を考える場合, 腫瘍内の血流動態を評価することは治療効果判定ならびに他の治療方法との併用を行う上においてもきわめて重要となる. 従来より Hyperthermiaにおける腫瘍内血流の評価は主として¹³³Xを用いて行われている⁴⁾. さらに近年, 大槻らは家兎 VX₂ 腫瘍を用いて Hyperthermia 前後に血管造影を行い血管血流障害の詳細な検討を行っている³⁾. すなわち, 家兎 VX₂ 腫瘍は加温直後, 著明な腫瘍血管の狭窄と途絶を生じており, 加温3時間後の組織像ではすでに血栓形成と腫瘍細胞の変性を生じ, 7日後には壊死は広範となり腫瘍内血管数が減少していたと報告している. また, VX₂ 腫瘍は hypervascular な腫瘍であり超音波ドップラ法にて腫瘍内血流描出の報告のある数少ない腫瘍である⁸⁾. VX₂ 腫瘍は壊死をきたしやすい腫瘍にて長期の実験系には不適かもしれないが, 比較的短期間の実験系としては大槻らの報告³⁾ もあり適当であると判断している.

¹³³Xを用いた RI 検査ならびに血管造影は臨床的に簡便に, また頻回に施行され得るには容易で

ない。そこで、臨床的に汎用されている超音波カラードップラ法ならびにMRIを用いて、Hyperthermiaにおける血行動態の評価ならびにその検査法の有用性につき検討した。

さらに、今までの報告は加温前後の検討が主である³⁾⁴⁾。そこで、加温中の経時的な血流動態評価を超音波カラードップラ法を用いて検討した。すなわち、十分に加温されたと考えられる腫瘍表層部から中央部(A zoneとB zone)は比較的早い時期(10分)より血流速度の低下が観察された。このことは、43.0℃以上の十分な加温が施行されるならば、血流障害は比較的短期間で引き起こされる可能性を示唆している。問題はどの時点で不可逆的な血流障害となるかであろう。この点は今後の課題である。

Dudarらは⁹⁾、家兎VX₂腫瘍を用いた実験において42.0℃から44.0℃の加温にてvascular stasisが生じる時間を30~40分としている。これは加温に温浴を使用しており、どうしても腫瘍のみならず正常組織もかなり加温される可能性がある。われわれの実験では、加温にマイクロ波を用いアプリケーションとして密着型のものを使用しており比較的腫瘍に限局して十分な加温が可能である。つまり、正常組織を直接加温したことによる影響(正常組織を加温すると血流量が増加し二次的に腫瘍内に流入する血流量も増加する⁶⁾)が少ないと考えられる。このことが、腫瘍内血流の経時的変化に影響し、腫瘍内血管障害の状態を比較的純粋に描出できたと考えている。

さらに、腫瘍内深部(C zone)において、血流速度の低下はなかなか得られず、40分後にやっと86%の部位で血流速度が50%以下に低下したのを認めたが、血流の消失した部位は14%であった。この理由として、まず温度分布に示したごとく今回の実験では腫瘍深部2cmの部位の温度を43.0℃以上に保つことを目標としており、腫瘍深部3cmの部位では42.0℃前後となっている。すなわち十分な加温が深部においては得られていない。もう一つの原因として、C zoneにて検出した血流速度は他のzoneに比し、高流速のものが多くことである。つまり血管血流系として

は他の領域に比し強靱である可能性がある。この二つの原因により深部の血流障害が他の部位に比し軽微であったと想像している。

しかし、逆の言い方をすれば43.0℃以上の十分な加温でなくても時間をかけてやればある程度の血流障害を生じさせる可能性を示している。この点はDudarらも41.0℃以上であれば家兎VX₂腫瘍においては血流障害をきたすと報告しており⁹⁾、われわれの結果とある程度、合致するものと考えられる。

以上のことは、Hyperthermiaを臨床上応用するに際し、実際の使用面できわめて重要な示唆を与えていると考えている。すなわち、臨床 upstairsの症例において43.0℃以上の加温を長時間行うことは現実的に困難な場合がある。もちろん、個々の症例の状態、腫瘍の組織型、腫瘍内の血流状態の違いにより一概には言えないが、加温を行う場合、43.0℃40分以上に固執しなくても43.0℃を短時間、あるいは41.0℃~42.0℃を長時間でもある程度の腫瘍内血流障害を引き起こし、繰り返すことにより効果を高める方法もあるのではないか。これにはやはり加温中の腫瘍内血流動態を詳細に検討することが今後臨床面においても重要となると考えている。この点、超音波カラードップラ法はきわめて簡便に繰り返し腫瘍内血流評価に使用でき有用と考えられた。

局所的な血流動態の変化を検討するのに超音波カラードップラ法は容易な手段であるが、全体的な血流状態を把握するには今一つの感がある。そこで、MRIを用いて加温前後の腫瘍内血流動態を検討した。とくに今回用いたTURBO-FLASH法によるdynamic MRIは、造影剤をbolus静注後の腫瘍内の造影効果を時間的にきめ細かく観測し得る。また、撮像時間もあまり必要とせず腫瘍内血流動態の変化を検討する上には臨床的にも有用と考えられた。しかし、Gd-DTPAを用いるため短時間での繰り返しの比較評価には難点がある。

同方法によると、加温後対照と比べてTURBO-FLASH法によるdynamic MRI、造影後T1強調像いずれにおいても加温した腫瘍内

に非造影領域が存在した。このことは、腫瘍内にきわめて強い循環障害、血流障害が引き起こされたことを示している。超音波カラードップラ法にて示された結果と合致するものと考えられた。加温3時間後の組織学的検討においても、vascular stasisと腫瘍細胞の変性が認められた。さらには、3日後、7日後の組織学的検討でも広範な腫瘍の変性壊死と血栓形成が確認されており、MRIの所見ならびに超音波カラードップラ法の所見がきわめて強い循環不全の結果を反映しているものと考えられた。

T1強調像、T2強調像にあまり変化が認められなかった原因として、急性循環不全の早期に撮像が行われており、変性壊死が信号強度にまで影響を与えなかったものと考えられた。廣田らは¹⁰⁾、家兎 VX₂ 腫瘍に対して TAE を行い、1週間後 MRI を撮像し病理像との対比検討を行っている。その結果、凝固壊死巣において T1 強調像で軽度高→低、T2 強調像では低信号を示したことを報告している。これらは TAE 後1週間を経過した時点での報告であり、より早期の報告はみられない。

今回のわれわれの報告において示されたごとく、家兎 VX₂ 腫瘍においては加温による急性循環不全早期の時点においては、T1 強調像、T2 強調像ともに変化は乏しく、血流を検出できる dynamic MRI ならびに造影後 T1 強調像のみにおいて腫瘍内の血流動態変化を検出できた。さらに、この血流障害はかなりの部位において不可逆的变化をきたすことが病理組織学的検索により示された。

臨床上、Hyperthermia は患者に対してかなりの肉体的な負担を強いるものである。とくに深部加温においては患者の状態を診ながら十分注意深く行わなければならない。すなわち、臨床上 Hyperthermia による治療効果が期待できるのか否か、患者の状態とも考え合わせて、できるだけ早期に判断し得るならば今後の治療方針の決定ならびに患者の QOL の上からも有意義と考えている。Hyperthermia による殺腫瘍細胞効果を期待する上において、腫瘍内血流評価の重要性が報告

されている現在、超音波カラードップラ法や dynamic MRI は非侵襲的であり、簡便な方法として今後の臨床応用が期待できる。

今回のわれわれの検討は Hyperthermia における急性期の変化を検討したものであり、慢性期の変化については今後の課題としたい。今後、臨床症例の検討を重ねたいと考えている。

結 語

家兎 VX₂ 腫瘍に対して Hyperthermia を行い、腫瘍内血流動態の変化を超音波カラードップラ法ならびに MRI を用いて検討した。

その結果

1. 十分な加温 (43.0°C 以上) が行われた腫瘍内の領域においては、加温10分後より血流障害が認められた。
2. 十分な加温が行われなかった領域においても長時間の加温によりある程度の血流障害をきたす可能性が示唆された。
3. MRI を用いた検討において、加温直後には T1 強調像、T2 強調像ともに明らかな変化を認めなかった。しかし、TURBO-FLASH 法を用いた dynamic MRI、造影後 T1 強調像において腫瘍内の広範な非造影領域が描出され著明な急性循環不全の存在が認められた。
4. 病理学的検討により、加温による急性循環不全が腫瘍の凝固壊死をもたらす一つの要因であることが示唆された。
5. Hyperthermia による急性期の腫瘍内血流動態の評価において、超音波カラードップラ法ならびに TURBO-FLASH 法による dynamic MRI の有用性が示唆された。

本稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜りました中西敬教授に深甚の誠意を表しますとともに、実験にご協力頂いた藤田岳史医師はじめ教室員の皆様に深謝いたします。

文 献

- 1) Song CW, Lokshina A, Rhee JG, et al: Implication of blood flow in hyperthermic treatment of tumors. IEEE 31: 9-16, 1984

- 2) Eddy HA: Alterations in tumor microvasculature during hyperthermia. *Radiology* 137: 515-521, 1980
- 3) 大槻修平, 佐古正雄, 廣田省三: 温熱療法の血管系に及ぼす影響に関する実験的研究 —特に家兔 VX₂ 腫瘍における血管造影像並びに組織像との対比による検討— *日本医放会誌*: 48(2), 130-143, 1988
- 4) 菅 一能: 加温と放射線併用による正常及び腫瘍組織の血流変化 *日本医放会誌*: 46(12), 1421-1428, 1986
- 5) 須田博喜: 家兔 VX₂ 腫瘍に対する放射線増感剤 RK 28 動注と放射線の併用効果の検討 *日本医放会誌*: 51(6), 678-685, 1991
- 6) Song CW: Effect of local hyperthermia on blood flow and microenvironment: A review. *Cancer Res* 44: 4721-4730, 1984
- 7) Badylak SF, Babbs CF, Skojac TM, et al: Hyperthermia-induced vascular injury in normal and neoplastic tissue. *Cancer* 56: 991-1000, 1985
- 8) Taylor KJ. W, Ramos I, Carter D et al: Correlation of doppler us tumor signals with neovascular morphologic features. *Radiology* 166: 57-62, 1988
- 9) Dudar TE, Jain RK: Differential response of normal and tumor microcirculation to hyperthermia. *Cancer Res* 44: 605-612, 1984
- 10) 廣田省三, 佐古正雄, 長江利幸, 他: MRIによる肝悪性腫瘍の治療効果判定に関する基礎的研究 —MRIと病理像の対比— *日磁医誌* 11(5): 327-335, 1991